

**Comunicado del Grupo de Trabajo de Neurología del Comportamiento y Neurociencias Cognitivas y del Grupo de Trabajo de Neurofarmacología de la Sociedad de Neurología Argentina (SNA) con relación a la aprobación del Aducanumab por la FDA. 22 de julio de 2021**

El 7 de junio de 2021, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, en inglés) anunció la aprobación del medicamento **Aducanumab** para tratar a personas con Enfermedad de Alzheimer (EA). La importancia de esta novedad científica radica en que opción de tratamiento sería la primera terapia que se enfoca y afecta directamente el proceso subyacente a la EA.

El aducanumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la beta amiloide indicado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Esta indicación está aprobada usando el Programa de Aprobación Acelerada diseñado por la FDA para permitir la aprobación anticipada de medicamentos que tratan afecciones graves y que satisfacen una necesidad médica no satisfecha. La aprobación se basa en un criterio de valoración clínico sustituto o intermedio (en este caso, la reducción de la placa amiloide en el cerebro). Un criterio de valoración sustituto es un marcador, como una medición de laboratorio, una imagen radiográfica, un signo físico u otra medida que se cree que predice el beneficio clínico, pero que no es en sí mismo una medida del beneficio clínico. El uso de un criterio de valoración sustituto puede acortar considerablemente el tiempo necesario antes de recibir la aprobación de la FDA. Las compañías farmacéuticas deben realizar estudios posteriores a la aprobación para verificar el beneficio clínico anticipado. Estos estudios se conocen como ensayos confirmatorios de fase 4 o de post-comercialización. Si el ensayo no logra verificar el beneficio clínico, la FDA cuenta con procedimientos regulatorios que podrían llevar a retirar el medicamento del mercado.

La FDA se basó para tomar su decisión en el programa de desarrollo de última etapa del aducanumab, el cual consistió en dos ensayos clínicos de fase 3 idénticos, ENGAGE y EMERGE, planeados para proporcionar datos de resultados a 18 meses en pacientes con deterioro cognitivo leve y demencia por EA en estadio leve, todos con imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET) de amiloide positivos. Durante el estudio, los participantes recibieron una dosis baja o alta del fármaco. Un estudio cumplió con el criterio de valoración principal (endpoint primario), mostrando una reducción en la declinación clínica. El segundo ensayo no cumplió con el criterio de valoración principal. Sin embargo, en todos los estudios en los que se evaluó, el aducanumab redujo el nivel de placas amiloides en el cerebro de una manera dependiente de la dosis y el tiempo. La FDA consideró con este resultado prever un beneficio clínico importante para los enfermos de Alzheimer, el cual se tendrá que confirmar luego de su comercialización y se conozca el balance riesgo-beneficio de su prescripción en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Quedan, sin embargo, varias cuestiones cruciales de debate y controversia:

**Relacionados a la eficacia:**

- Los ensayos clínicos de Aducanumab, tanto ENGAGE como EMERGE terminaron después de que un análisis intermedio planificado no encontrara ningún beneficio frente al placebo en dosis bajas o altas. Sin embargo, un análisis posterior y adicional de datos encontró datos contradictorios con respecto a la eficacia entre los dos ensayos, y sólo uno, EMERGE, mostró un beneficio en un subanálisis de datos limitado a la dosis más alta.
- Aunque los ensayos demostraron una reducción significativa en la densidad de amiloide cerebral medido por PET al año, su relevancia clínica es limitada e incierta. Cabe mencionar que en estudios previos con otros anticuerpos monoclonales contra el amiloide, que lograron reducir el amiloide cerebral, no evidenciaron una mejoría clínica en los pacientes.
- La decisión de aprobación del aducanumab fue adoptada por la FDA a pesar de que en Noviembre de 2020 un Comité Asesor de Medicamentos para el Sistema Nervioso Central y Periférico que evaluó los datos de forma independiente, concluyó que no hay evidencia suficiente para respaldar la efectividad del tratamiento (10 votos en contra de su aprobación y 1 lo consideró incierto).

**Relacionados a la seguridad:**

- La incidencia significativa de eventos adversos llevaron a la interrupción del fármaco en el estudio EMERGE. En particular, entre el 30-40% de las personas desarrollaron anomalías en las imágenes relacionadas con el amiloide (ARIA), incluidos edema cerebral y microhemorragias, que generalmente se resuelven con el tiempo y no causa síntomas, aunque algunas personas pueden presentar síntomas como cefalea, confusión, mareos, cambios en la visión o náuseas. Otra advertencia para el aducanumab es el riesgo de reacciones de hipersensibilidad, que incluyen angioedema y urticaria.

**Relacionados a la preparación del sistema sanitario, costo y acceso al fármaco:**

- El aducanumab tiene un precio elevado. El tratamiento con aducanumab requiere una infusión una vez cada cuatro semanas, con un costo estimado de 4,312 USD por infusión, lo que hace que el costo anual sea de alrededor de 50,000 USD por paciente. Este costo anual no sería razonable si se realiza un análisis de costo-beneficio, incluso en el mejor escenario sobre eficacia del tratamiento.
- El costo estimado actual puede ser una barrera que afecte el acceso equitativo a este medicamento y podría tener un impacto en el sistema sanitario.

Lejos de ser un tema cerrado a la discusión, sigue generando gran debate en la comunidad científica mundial, ocasionando la renuncia de un alto directivo de la FDA, así como pedidos explícitos de revocar la aprobación.

Toda la comunidad científica conoce y es consciente del efecto devastador gradual y acumulativo que causa la EA, tanto en los pacientes que pierden la memoria y el funcionamiento cognitivo con el tiempo, como en sus familias y el sistema sanitario. La necesidad de tratamientos para ayudar a combatir esta enfermedad es una necesidad imperiosa.

Por todo lo expresado, se debe ser sumamente cauteloso en la interpretación de los resultados actuales, para evitar generar falsas expectativas, del real efecto del aducanumab en pacientes con enfermedad de Alzheimer, en relación con su efecto marginal, de relevancia limitada e incierta en la práctica clínica diaria.

Todo indica que son necesarios nuevos estudios de mayor duración para poder evaluar la eficacia de estos fármacos y para poder ratificar la presunción actual de que la eliminación del depósito beta amiloide se va a traducir en beneficios clínicos. Se abren unas enormes expectativas en un tema extremadamente complejo, del cual tanto la industria farmacéutica, los entes regulatorios y la comunidad médica, deberán extremar sus capacidades clínicas para evaluar el impacto de aducanumab en la vida real.